

Tema 3

Métodos para la detección de reacciones adversas a fármacos: Estudios analíticos I.

Estudios de cohortes y estudios de casos y controles

ÍNDICE TEMA 3

1. Introducción: tipos de estudios
2. Estudio de cohortes
3. Estudios de casos y controles
4. Comparación entre estudios de cohortes y estudios casos y controles

1. INTRODUCCIÓN: TIPOS DE ESTUDIOS

1. Estudios descriptivos (búsqueda de hipótesis)

a) Notificación Espontánea (estructurados o no)

- No estructurada: Literatura médica (cartas, artículos...)
- Estructurada: Notificación voluntaria a organizaciones de la salud

b) Estudios de cohortes sin grupo control (series de casos, estudios transversales)

Ej. Observar lo que sucede a la población de individuos

c) Estadísticos vitales (morbilidad y mortalidad)

2. Estudios analíticos (evaluación de hipótesis)

a) Experimentales: Ensayo clínico

b) Observacionales: Estudios de cohortes, y casos y controles

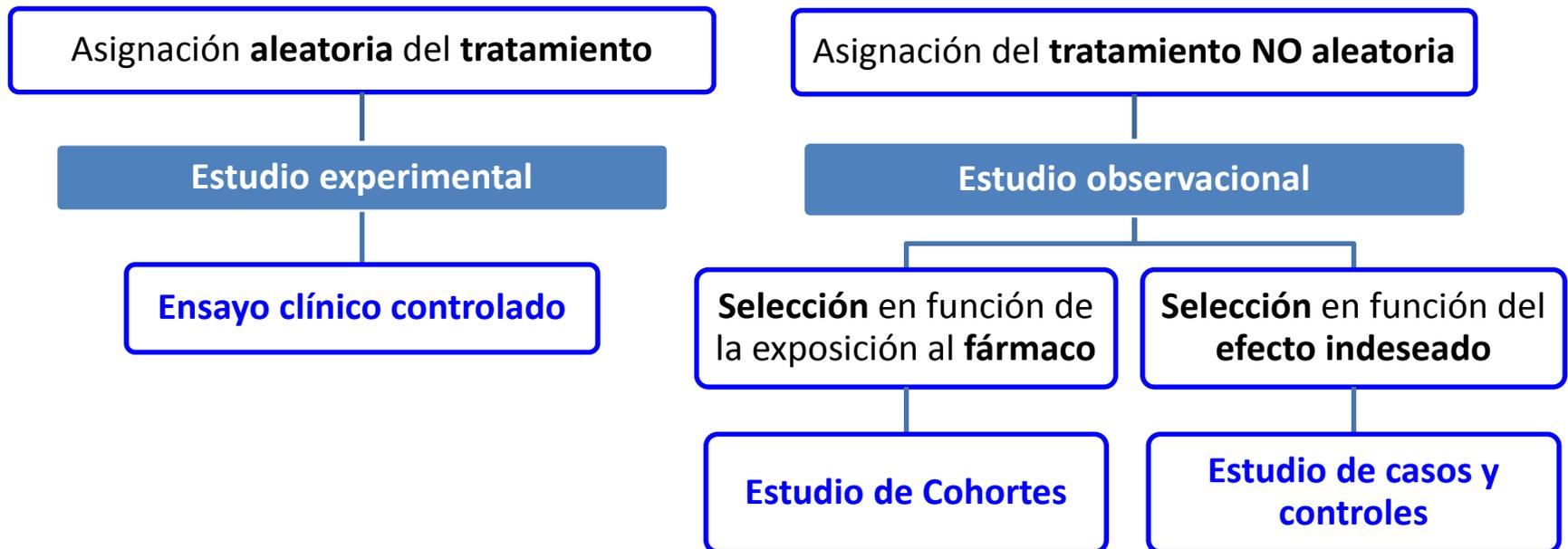
3. Estudios mixtos

a) Record Linkage (información clínica o datos de consumo)

b) Monitorización (hospitalaria, ambulatoria...)

1. INTRODUCCIÓN: TIPOS DE ESTUDIOS

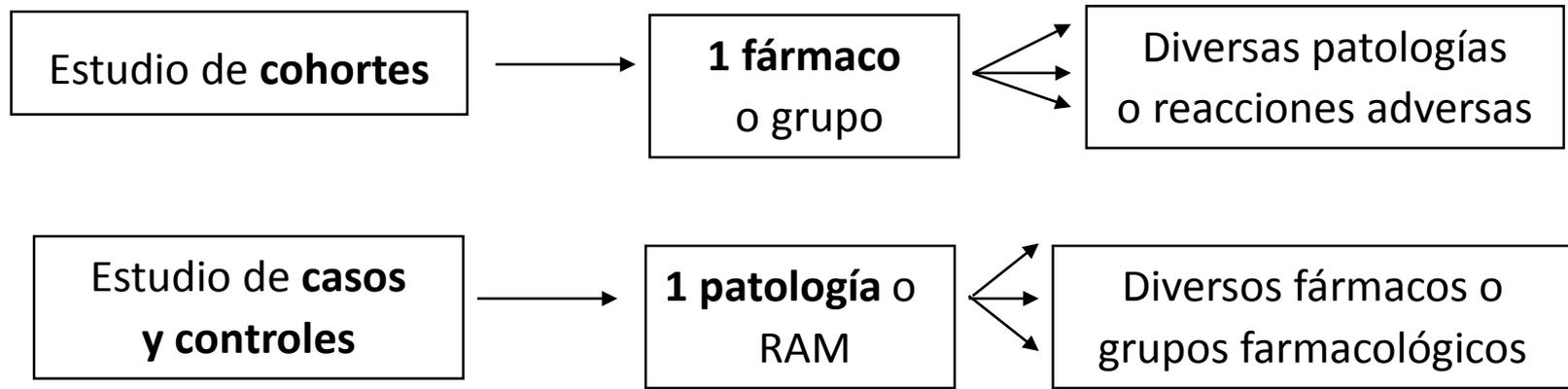
Tipos de estudios analíticos



1. INTRODUCCIÓN: TIPOS DE ESTUDIOS

Características de los estudios analíticos observacionales

- No existe intervención del investigador, únicamente observación y seguimiento.
- No existe asignación aleatoria.
- Se realizan en lugar de los experimentales cuando por razones éticas (ej. consumo tabaco) o prácticas (ej. características genéticas), el investigador no puede asignar a los sujetos al grupo de exposición y por lo tanto se ha de limitar a observar.



1. INTRODUCCIÓN: TIPOS DE ESTUDIOS

Nivel de evidencia y grado de recomendación

Ensayo clínico controlado

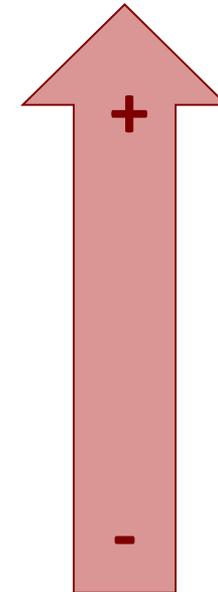
Ensayo clínico no controlado o no aleatorizado

Estudio de Cohortes

Estudio de Casos Control

Serie de Casos

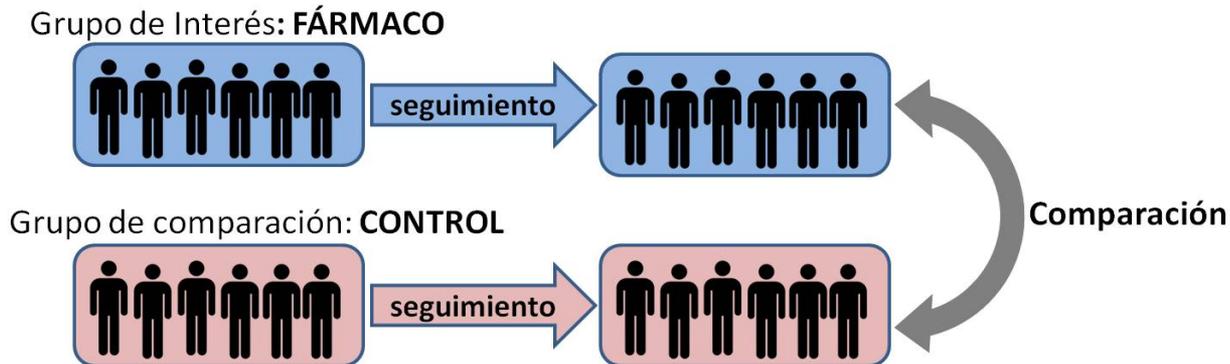
Opinión de un experto



2. ESTUDIOS DE COHORTES

Características de los estudios de cohortes

- Estudio **observacional y prospectivo** (generalmente).
- Se identifican **dos grupos** con rasgos comunes. Uno **expuesto a un agente y otro no**.
- Ambos grupos son **supervisados durante un periodo de tiempo** y se registra la **incidencia de diversas patologías o reacciones adversas**.



- Son estudios de **grandes dimensiones y larga duración**.
- Requieren una **selección adecuada de la muestra** (número y seguimiento factible).
- Tasa de **pérdidas** elevada → sesgos.

Ventajas y desventajas de los estudios de cohortes

Ventajas

- Se puede calcular la incidencia.
- Se puede estimar el riesgo.
- Permite analizar la diversas **RAM derivadas de un tratamiento.**

Desventajas

- **Caro, largo y difícil.**
- **No son útiles para estudiar efectos adversos raros o de larga latencia.**
- **Tamaño de la muestra grande.**
- Se pueden producir **pérdidas durante el estudio.**
- Únicamente se justifican su uso en FV **si el grupo de fármacos es de amplio uso e importante relevancia sanitaria.**

Tamaño de la muestra:

Existen 4 factores a tener en cuenta:

1. Que el **riesgo relativo sea clínicamente relevante**.
2. Grado de **certeza** (error α).
3. Probabilidad de que la **asociación real no se demuestre** (error β).
4. **Incidencia esperada**.

Ejemplo: Número de **años-mujer** necesarios para obtener resultados significativos en función de **la incidencia de las diferentes patologías** relacionadas con la utilización de **anticonceptivos orales**:

- Diabetes	8.000
- Patología hepática	11.000
- Infarto de miocardio	57.000
- Embolia pulmonar	125.000

(Royal College of General Practitioners. Oral Contraceptives and Health. London: Pitman Medical, 1974.)

Medidas para evaluar el riesgo

Se comparan las **tasas de incidencias**.

Se puede calcular el **Riesgo Relativo** y el **Riesgo Atribuible** de la población estudiada.

- **Riesgo relativo (RR):** Probabilidad de aparición de enfermedad en los expuestos respecto a los no expuestos:

$$RR = \frac{\text{Incidencia de tratados}}{\text{Incidencia de no tratados}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

RR = 1	El tto no supone riesgo
RR > 1	Riesgo fuerte
RR < 1	Efecto protector

- **Riesgo atribuible (RA):** Efecto absoluto que tiene el factor de riesgo en la incidencia de la enfermedad. La diferencia entre la incidencia de enfermedad en expuestos y no al factor de riesgo:

$$Ra = It - In = \frac{a}{(a+b)} - \frac{c}{(c+d)}$$

Posibles sesgos de los Estudios de Cohortes

1. Sesgo de selección

Los procedimientos empleados en la selección de los individuos en el estudio causan una distorsión del efecto medido. A veces los cohortes **no** son **totalmente comparables** porque uno de ellas reúne características no tenidas en cuenta.

Ej: Paciente mayores → Más factores predisponentes a patologías futuras.

De ahí la importancia de cómo seleccionar el **grupo control**.

2. Sesgo de migración

La **exposición puede cambiar** a lo largo del tiempo, según la información ofrecida.

3. Sesgo de observación

Es posible que los sujetos de la cohorte de los expuestos sea sometida a una **mayor vigilancia médica** que los controles.

No hay control doble ciego.

Tipos de estudios de cohortes

- **Abiertos**

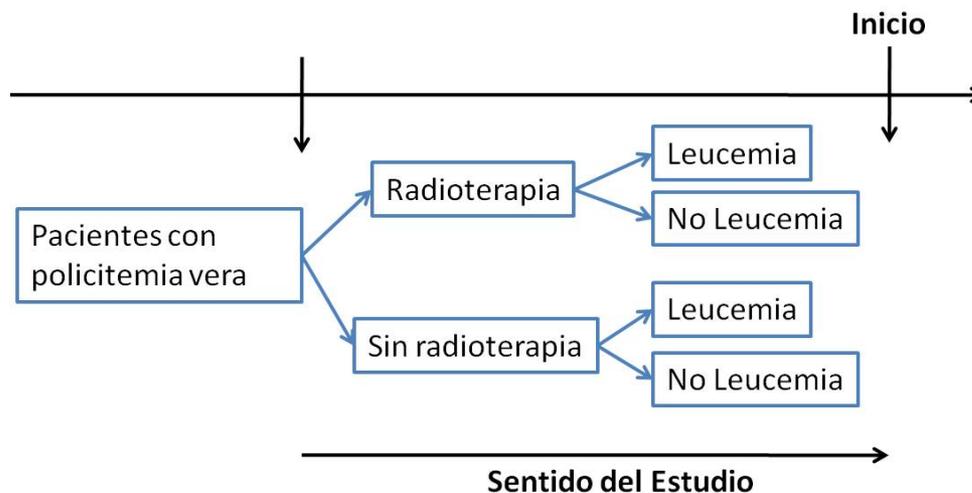
Poblaciones fijas, grupos paralelos, cuya composición no varía.
Se mide la **Incidenia Acumulada**.

- **Cerrados**

Poblaciones dinámicas, cuya composición puede variar con el tiempo.
De mide la **Densidad de incidencia**.

- **Estudios de cohortes retrospectivos o históricos**

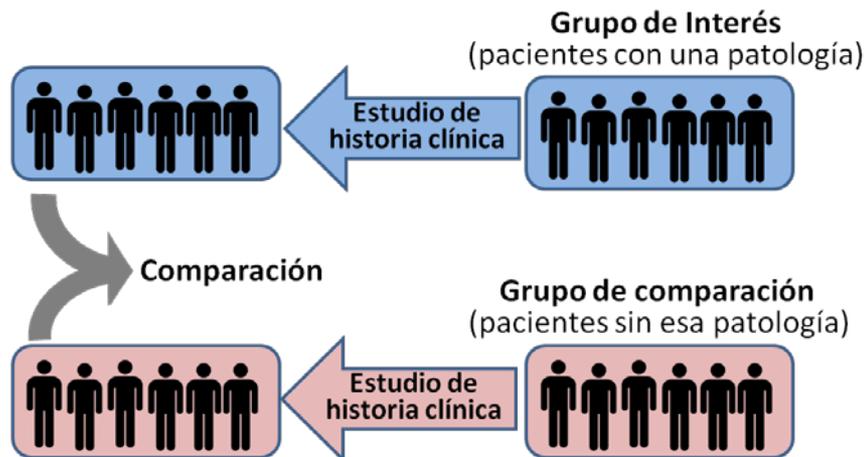
Los sujetos se clasifican por su exposición en **algún momento del pasado**.
Se mide la incidencia de enfermedad desde entonces hasta una fecha cercana.
Se analiza igual que los prospectivos.



3. ESTUDIOS CASOS Y CONTROLES

Características de los estudios de casos y controles

- Estudio **observacional y retrospectivo** (la información a evaluar se generó antes de comenzar el estudio).
- Se identifican pacientes con un **efecto adverso determinado** (casos) y se comparan con **controles** que son parecidos en otros aspectos pero que no padecen la enfermedad.
- Utilidad en **enfermedades raras y graves**: agranulocitosis, anemia aplásica, malformaciones congénitas...
- Mucho más habituales que los estudios de cohortes en farmacovigilancia.



Ventajas y desventajas de los estudios de casos y controles

Ventajas

- Más **cortos y baratos** que los estudios de cohortes.
- **Útiles para estudiar RAM raras o de latencia elevada.**
- Permiten estudiar **varios factores de riesgo.**

Desventajas

- **No** permiten calcular correctamente **la incidencia** de una enfermedad.
- En ocasiones **no se puede establecer la relación entre la aparición de la enfermedad y la exposición al fármaco.**
- **No** son adecuados para estudiar **más de una RAM.**
- Limitaciones cuando hay baja prevalencia de la exposición al factor de riesgo.

Medidas para evaluar el riesgo

Se determinan y comparan las **frecuencias de uso de fármacos o de factores de riesgo en ambos grupos.**

No se puede calcular el **Riesgo Relativo**, ya que las poblaciones se eligen en función de que padezcan o no una enfermedad.



Se calcula el **Odds Ratio (OD)**: ventaja de la población expuesta / Ventaja de la población no expuesta:

$$OD = \frac{a/b}{c/d}$$

	Reacción Adversa	
	SI	NO
Individuos expuestos	a	b
Individuos no expuestos	c	d

Posibles sesgos en los estudios casos y controles

1. Sesgo de selección

Cuando los casos y los controles han sido seleccionados de manera diferente.

2. Sesgo de información:

Errores en la obtención de la información una vez que los individuos han sido incluidos en el estudio.

- **Sesgo de recuerdo:** En estudios retrospectivos cuando los casos y controles poseen diferente memoria de sus exposiciones pasadas.
- **Sesgo de detección:** Se produce cuando el procedimiento para establecer el grado de exposición no es similar en los casos que en los controles.

3. Sesgo por presencia de factores de confusión:

Factor de confusión es un factor de riesgo asociado al mismo tiempo a la enfermedad y a la exposición.

Ej. Tabaco, Alcohol y cáncer de pulmón.

Ej. Patologías coronarias, β -bloqueantes y muerte súbita.



Cómo evitar los factores de confusión:

- **Restricción:** se incluyen solamente individuos que presentan unos determinados valores para el factor de confusión.
- **Emparejamiento:** Se emparejan casos y controles que presenten iguales o muy parecidos valores para el factor de confusión.
- **Estratificación:** Crear subgrupos de individuos en los que se evaluará la asociación. *Categorías definidas para unos determinados valores del factor de confusión, o para , la presencia o no del mismo.*

4. ESTUDIOS DE COHORTES vs CASOS Y CONTROLES

CASOS Y CONTROLES	COHORTES
1. Breves, relativamente económicos y fáciles de realizar.	1. Duran mucho tiempo , tienen un coste elevado y su organización es compleja .
2. Puede ser el único método para el estudio etiológico de RAM raras .	2. Generalmente son útiles sólo para el estudio etiológico de RAM comunes .
3. Permite recoger información específica y detallada sobre cada individuo incluido en el estudio.	3. El tamaño de la muestra impide recoger datos muy detallados sobre cada participante.
4. Por definición estudia sólo una RAM .	4. Permite estudiar varias RAM al mismo tiempo.
5. Está especialmente sujeto a sesgos de información y de selección de los casos y los controles.	5. En general está menos sujetos a sesgos . Si aparecen son más difíciles de identificar y corregir . Los sesgos más comunes son los de selección, migración y observación .
6. Desde el punto de vista estadístico es un método ideal para el estudio de RAM raras en relación con fármacos que tienen una elevada prevalencia de uso .	6. Desde el punto de vista estadístico son el método ideal para el estudio de RAM frecuentes en relación con fármacos que tienen una prevalencia de uso baja .